

YKU

REC'D 03 SEP 1999
WIPO PCT

PCT/JP99/03799

日 本 国 特 許 庁

14.07.99

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

5

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1998年 7月15日 3P99/3799

出 願 番 号
Application Number:

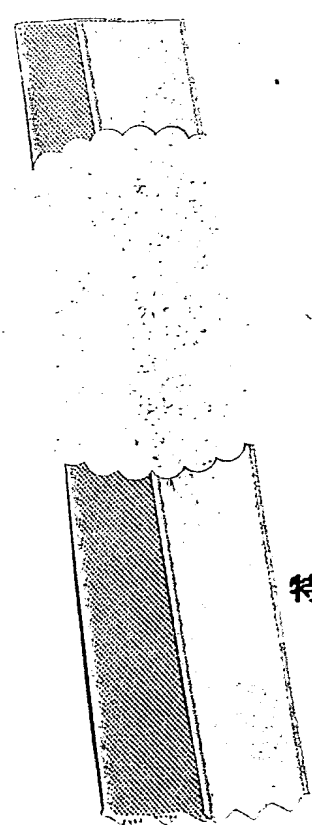
平成10年特許願第200250号

出 願 人
Applicant (s):

帝人株式会社

PRIORITY
DOCUMENT

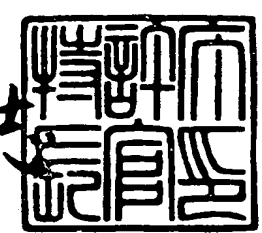
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



1999年 8月 5日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

山 佐 建 志



出証番号 出証特平11-3055004

【書類名】 特許願

【整理番号】 P31787

【提出日】 平成10年 7月15日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 15/00

【発明の名称】 チオベンズイミダゾール誘導体

【請求項の数】 11

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 松本 由之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 竹内 進

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代表者】 安居 祥策

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

特平 10-200250

【包括委任状番号】 9701951

【プルーフの要否】 要

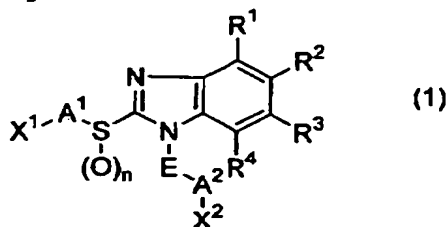
【書類名】 明細書

【発明の名称】 チオベンズイミダゾール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 (1)

【化 1】



〔式 (1) 中、 R^1 及び R^4 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子または炭素数 1～4 のアルキル基を表し； R^2 及び R^3 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基であるか、または R^2 及び R^3 は一緒になって $-O-C-O-$ 、 $-O-C-C-O-$ 、 $-C-C-C-$ を形成し（この場合その炭素上においては 1 つあるいは複数の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されてよい）； A^1 及び A^2 は同時にまたはそれぞれ独立に置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数 6～11 のアリーレン基やアラルキレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数 4～10 のヘテロアリーレン基やヘテロアラルキレン基を表し（またここにおける置換基としては、環またはアルキレン基の任意の場所で 1 つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよいハロゲン原子、OH、 NO_2 、C、N、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖状または分岐状の炭素数 1～6 のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合で介してもよい）、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアルキルスルホニル基、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアシル基、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基が挙げられる）； X^1 及び X^2 はそれぞれ A^1 及び A^2 の任意の場所に置換されてよく、同時にまたはそれぞれ独立に水素原子

、COOH、SO₃H、テトラゾール基を表し（ただし、A1及びA2が同時に水素原子であることはない）；Eは単結合、SO₂、CO、C=Oを表し；nは0～2の整数を表す]で表されるチオベンズイミダゾール誘導体およびその医学上許容される塩。

【請求項2】 R¹及びR⁴が同時に水素原子またはメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R²及びR³が同時に水素原子、メチル基、メトキシ基、ハロゲン原子、であるか、またはR²及びR³は一緒になって-O-C-O-、-O-C-C-O-、-C-C-C-を形成する請求項1または2いずれか1項に記載の化合物。

【請求項4】 A¹、A²が同時にまたはそれぞれ独立に置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基やアラルキレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つあるいは複数個環上に含んでも良い炭素数4～7のヘテロアリーレン基やヘテロアラルキレン基である請求項1～3いずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】 X¹及びX²のどちらか片方が水素原子で、他方がCOOHである請求項1～4いずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】 E単結合である請求項1～5いずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】 nが0である請求項1～6いずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】 請求項1記載の化合物と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項9】 ヒトキマーゼ阻害作用を特徴とする疾患治療剤としての請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】 疾患が炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、骨・軟骨疾患である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】 請求項1記載の化合物を有効成分として含有しかつヒトキマーゼ阻害作用を有することを特徴とする、疾患の予防剤および/または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用なベンズイミダゾール誘導体に関するものであり、更に詳しくは、ヒトキマーゼ活性阻害剤として有用な新規なチオベンズイミダゾール誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

キマーゼ(chymase)はマストセル(mast cell)顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している。例えばマストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン-1- β (Interleukin-1- β , IL-1- β)の活性化、マトリックスプロテアーゼ(matrix protease)の活性化、フィブロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)の遊離促進、サブスタンスP (substance P)やバソアクティブインテスティナルポリペプチド(bathoactive intestinal polypeptide, VIP)の活性化、アンジオテンシン(Angiotensin, Ang) I からAngII への変換作用、エンドセリン(Endothelin)変換作用など多様な作用が報告されている。以上のことから、該キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症/アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨/軟骨代謝疾患などに対する予防剤および/または治療剤として有望と考えられる。

【0003】

従来キマーゼ活性阻害剤としてはトリアジン誘導体(特開平8-208654号公報)；ヒダントイン誘導体(特開平9-31061号公報)；イミダゾリジン誘導体(国際出願W096/04248号明細書)；キナゾリン誘導体(国際出願W097/11941号明細書)；複素環アミド誘導体(国際出願W096/33974号明細書)などが知られているが、これらの化合物と本発明の化合物との構造上の類似点は全くない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤となり得る新規化合物を提供することである。

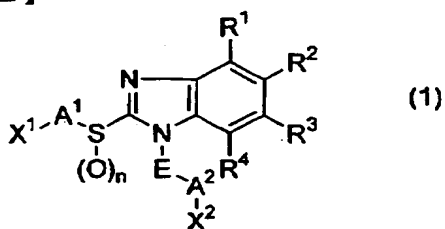
【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、下記式(1)

【0006】

【化2】



【0007】

〔式(1)中、 R^1 及び R^4 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子または炭素数1～4のアルキル基を表し； R^2 及び R^3 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基であるか、または R^2 及び R^3 は一緒になって $-O-C-O-$ 、 $-O-C-C-O-$ 、 $-C-C-C-$ を形成し（この場合その炭素上においては1つあるいは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されてよい）； A^1 及び A^2 は同時にまたはそれぞれ独立に置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基やアラルキレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つあるいは複数個環上に含んでも良い炭素数4～10のヘテロアリーレン基やヘテロアラルキレン基を表し（またここにおける置換基としては、環またはアルキレン基の任意の場所で1つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよいハロゲン原子、OH、 NO_2 、C、N、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状または分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合で介しても良い）、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、

直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアルキルスルホニル基、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアシル基、直鎖または分岐状の炭素数 1～6 のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基が挙げられる} ; X^1 及び X^2 はそれぞれ A^1 及び A^2 の任意の場所に置換されてよく、同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、 $COOH$ 、 SO_3H 、テトラゾール基を表し（ただし、 A^1 及び A^2 が同時に水素原子であることはない） ; E は単結合、 SO_2 、 CO 、 COO を表し ; n は 0～2 の整数を表す] で表されるチオベンズイミダゾール誘導体およびその医学上許容される塩を見だし、本発明を完成するに至ったものである。

【0008】

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体は、上記式 (1) で表される化合物である。式 (1) 中、 R^1 及び R^4 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子または炭素数 1～4 のアルキル基を表す。ここでハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。これらの中で水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基を好ましいものとして挙げる事ができる。炭素数 1～4 のアルキル基として具体的にはメチル基、エチル基、 $(n,i-)$ プロピル基、 $(n,i,t-)$ ブチル基を挙げる事ができ、好ましくはメチル基を挙げる事ができる。

【0009】

R^2 及び R^3 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基であるか、または R^2 及び R^3 は一緒になって $-O-C-O-$ 、 $-O-C-C-O-$ 、 $-C-C-C-$ を形成し（この場合その炭素上においては 1 つあるいは複数の炭素数 1～4 のアルキル基で置換されてよい。炭素数 1～4 のアルキル基として具体的にはメチル基、エチル基、 $(n,i-)$ プロピル基、 $(n,i,t-)$ ブチル基を挙げる事ができ、好ましくはメチル基を挙げる事ができる。） 、好ましくは R^2 及び R^3 が同時に水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基であるか、または R^2 及び R^3 は一緒になって $-O-C-O-$ 、 $-O-C-C-O-$ 、 $-C-C-C-$ を形成するものを挙げる事ができる。

ここでハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げることができる、好ましくは塩素原子を挙げることができる。炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、(n,i-)プロピル基、(n,i,t-)ブチル基を挙げることができる、好ましくはメチル基を挙げることができる。炭素数1～4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、(n,i-)プロピルオキシ基、(n,i,t-)ブチルオキシ基等を挙げることができる、好ましくはメトキシ基を挙げることができる。

【0010】

A¹及びA²は同時にまたはそれぞれ独立に置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基やアラルキレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つあるいは複数個環上に含んでも良い炭素数4～10のヘテロアリーレン基やヘテロアラルキレン基を表し、好ましくは同時にまたはそれぞれ独立に置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基やアラルキレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つあるいは複数個環上に含んでも良い炭素数4～10のヘテロアリーレン基やヘテロアラルキレン基が挙げられる。置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基やアラルキレン基としては、フェニレン基、フェニルメチレン基、フェニルエチレン基、フェニルプロピレン基、フェニルブチレン基、フェニルペンチレン基等を挙げることができる、好ましくはフェニルメチレン基を挙げることができる。置換もしくは無置換の酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を一つあるいは複数個環上に含んでも良い炭素数4～10のヘテロアリーレン基やヘテロアラルキレン基としては、ピリジレン基、2-ピリジルメチレン基、4-ピリジルメチレン基、2-フラニルメチレン基、2-チオフェニルメチレン基、3-チオフェニルメチレン基等を挙げることができる、好ましくは2-ピリジルメチレン基、2-フラニルメチレン基、3-チオフェニルメチレン基を挙げることができる。またここにおける置換基としては、環またはアルキレン基の任意の場所の一つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよいハロゲン原子、OH、NO₂、CN、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状または分岐状の炭素数

1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合で介しても良い）、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基が挙げられ、例えばOH、クロロ基、ブロモ基、ニトロ基、メトキシ基、シアノ基、メチレンジオキシ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、(n,i-)プロピル基、(n,i,t-)ブチル基等である。

【0011】

X^1 及び X^2 はそれぞれ A^1 及び A^2 の任意の場所に置換されてよく、同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、COOH、SO₃H、テトラゾール基を表し（ただし、 A^1 及び A^2 が同時に水素原子であることはない。）、好ましくは X^1 がCOOHであるときは X^2 が水素原子、 X^1 が水素原子であるときは X^2 がCOOHの組み合わせが挙げられる。

【0012】

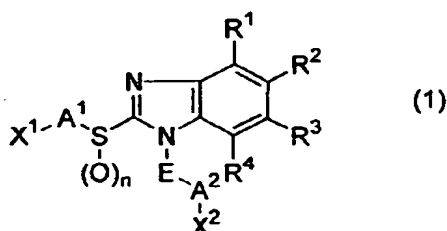
Eは単結合、SO₂、CO、CONR⁸、COOを表し、好ましくは単結合を挙げることができる。

【0013】

nは0、1、2の整数を表し、好ましくは0を挙げることができる。式(1)の化合物としては、具体的には、表1から表31に記載のものが好ましいものとして挙げられる。この中において特に好ましいのは、化合物番号4、27、28、34、95、109、135、191、193の化合物である。

【0014】

【化3】



R1=R4=H, X1=COOH, X2=H, E=単結合, n=0

【0015】

【表1】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
1	1	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
2	2	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
3	3	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
4	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
5	2	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
6	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
7	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
8	2	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
9	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
10	1	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
11	2	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
12	3	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
13	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
14	2	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
15	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
16	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
17	2	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
18	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
19	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
20	2	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
21	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
22	1	フェニルメチル	フェニルエチル	H	H
23	2	フェニルメチル	フェニルエチル	H	H
24	3	フェニルメチル	フェニルエチル	H	H

【0016】

【表 2】

化合物 No.	XI 置換位置	A1	A2	R2	R3
25	1	フェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
26	2	フェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
27	3	フェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
28	1	フェニルメチル	フェニルエチル	Cl	Cl
29	2	フェニルメチル	フェニルエチル	Cl	Cl
30	3	フェニルメチル	フェニルエチル	Cl	Cl
31	1	フェニルメチル	フェニルエチル	OMe	OMe
32	2	フェニルメチル	フェニルエチル	OMe	OMe
33	3	フェニルメチル	フェニルエチル	OMe	OMe
34	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-C-C-C-	
35	2	フェニルメチル	フェニルエチル	-C-C-C-	
36	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-C-C-C-	
37	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-O-	
38	2	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-O-	
39	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-O-	
40	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-C-O-	
41	2	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-C-O-	
42	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-C-O-	
43	1	フェニルメチル	1-クロロフェニルメチル	Me	Me
44	3	フェニルメチル	1-クロロフェニルメチル	Cl	Cl
45	1	フェニルメチル	2-クロロフェニルメチル	Me	Me
46	3	フェニルメチル	2-クロロフェニルメチル	Cl	Cl
47	1	フェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
48	3	フェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	Cl	Cl
49	1	フェニルメチル	1-メチルフェニルメチル	Me	Me
50	3	フェニルメチル	1-メチルフェニルメチル	Cl	Cl
51	1	フェニルメチル	2-メチルフェニルメチル	Me	Me
52	3	フェニルメチル	2-メチルフェニルメチル	Cl	Cl
53	1	フェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
54	3	フェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	Cl	Cl
55	1	フェニルメチル	1-メトキシフェニルメチル	Me	Me
56	3	フェニルメチル	1-メトキシフェニルメチル	Cl	Cl

【0017】

【表3】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
57	1	フェニルメチル	2-メトキシフェニルメチル	Me	Me
58	2	フェニルメチル	2-メトキシフェニルメチル	Cl	Cl
59	3	フェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
60	1	フェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Cl	Cl
61	2	フェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
62	3	フェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Cl	Cl
63	1	フェニルメチル	1-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
64	2	フェニルメチル	1-CF ₃ -フェニルメチル	Cl	Cl
65	3	フェニルメチル	2-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
66	1	フェニルメチル	2-CF ₃ -フェニルメチル	Cl	Cl
67	2	フェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
68	3	フェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Cl	Cl
69	1	フェニルメチル	1-ニトロフェニルメチル	Me	Me
70	2	フェニルメチル	1-ニトロフェニルメチル	Cl	Cl
71	3	フェニルメチル	2-ニトロフェニルメチル	Me	Me
72	1	フェニルメチル	2-ニトロフェニルメチル	Cl	Cl
73	2	フェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
74	3	フェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Cl	Cl
75	1	フェニルメチル	1-シアノフェニルメチル	Me	Me
76	3	フェニルメチル	1-シアノフェニルメチル	Cl	Cl
77	1	フェニルメチル	2-シアノフェニルメチル	Me	Me
78	3	フェニルメチル	2-シアノフェニルメチル	Cl	Cl
79	1	フェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
80	3	フェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	Cl	Cl
81	1	フェニルメチル	1-ピリジルメチル	Me	Me
82	3	フェニルメチル	1-ピリジルメチル	Cl	Cl
83	1	フェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
84	3	フェニルメチル	2-ピリジルメチル	Cl	Cl
85	1	フェニルメチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
86	3	フェニルメチル	3-ピリジルメチル	Cl	Cl
87	1	フェニルメチル	1-フラニルメチル	Me	Me
88	3	フェニルメチル	1-フラニルメチル	Cl	Cl

【0018】

【表4】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
89	1	フェニルメチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
90	3	フェニルメチル	1-チオフェニルメチル	Cl	Cl
91	1	フェニルメチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
92	3	フェニルメチル	2-チオフェニルメチル	Cl	Cl
93	3	2-ピリジルメチル	フェニルメチル	Me	Me
94	5	2-ピリジルメチル	フェニルメチル	Me	Me
95	3	2-ピリジルメチル	フェニルエチル	Me	Me
96	5	2-ピリジルメチル	フェニルエチル	Me	Me
97	3	2-ピリジルメチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
98	3	2-ピリジルメチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
99	3	2-ピリジルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
100	3	2-ピリジルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
101	3	2-ピリジルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
102	3	2-ピリジルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
103	3	2-ピリジルメチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
104	3	2-ピリジルメチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
105	3	2-ピリジルメチル	1-フラニルメチル	Me	Me
106	3	2-ピリジルメチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
107	3	2-ピリジルメチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
108	3	2-フラニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
109	3	2-フラニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
110	3	2-フラニルメチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
111	3	2-フラニルメチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
112	3	2-フラニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
113	3	2-フラニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
114	3	2-フラニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
115	3	2-フラニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
116	3	2-フラニルメチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
117	3	2-フラニルメチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
118	3	2-フラニルメチル	1-フラニルメチル	Me	Me
119	3	2-フラニルメチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
120	3	2-フラニルメチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me

【0019】

【表5】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
121	5	2-フラニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
122	5	2-フラニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
123	5	2-フラニルメチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
124	5	2-フラニルメチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
125	5	2-フラニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
126	5	2-フラニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
127	5	2-フラニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
128	5	2-フラニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
129	5	2-フラニルメチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
130	5	2-フラニルメチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
131	5	2-フラニルメチル	1-フラニルメチル	Me	Me
132	5	2-フラニルメチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
133	5	2-フラニルメチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
134	2	3-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
135	2	3-チオフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
136	2	3-チオフェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
137	2	3-チオフェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
138	2	3-チオフェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
139	2	3-チオフェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
140	2	3-チオフェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
141	2	3-チオフェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
142	2	3-チオフェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
143	2	3-チオフェニルメチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
144	2	3-チオフェニルメチル	1-フラニルメチル	Me	Me
145	2	3-チオフェニルメチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
146	2	3-チオフェニルメチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
147	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
148	1	4-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
149	1	5-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
150	1	2-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
151	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
152	1	5-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me

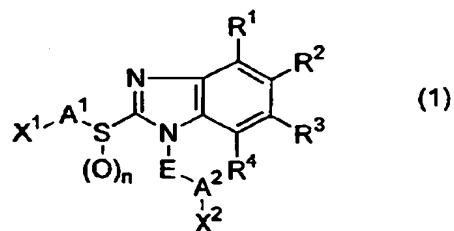
【0020】

【表 6】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
153	1	2-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
154	1	2,4-ジメトキシフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
155	1	2,4-ジヒドロキシフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
156	1	4,5-ジヒドロキシフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
157	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
158	1	4-クロロフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
159	1	5-クロロフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
160	1	2-ニトロフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
161	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
162	1	5-ニトロフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
163	1	2-メトキシフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
164	1	2,4-ジメトキシフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
165	1	2,4-ジヒドロキシフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
166	1	4,5-ジヒドロキシフェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me

【0021】

【化 4】



R1=R4=H、X1=H、X2=COOH、E=単結合、n=0

【0022】

【表7】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
167	1	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
168	2	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
169	3	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
170	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
171	2	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
172	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
173	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
174	2	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
175	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
176	1	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
177	2	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
178	3	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
179	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
180	2	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
181	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
182	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
183	2	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
184	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
185	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
186	2	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
187	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
188	1	フェニルエチル	フェニルメチル	H	H
189	2	フェニルエチル	フェニルメチル	H	H
190	3	フェニルエチル	フェニルメチル	H	H

【0023】

【表 8】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
191	1	フェニルエチル	フェニルメチル	Me	Me
192	2	フェニルエチル	フェニルメチル	Me	Me
193	3	フェニルエチル	フェニルメチル	Me	Me
194	1	フェニルエチル	フェニルメチル	Cl	Cl
195	2	フェニルエチル	フェニルメチル	Cl	Cl
196	3	フェニルエチル	フェニルメチル	Cl	Cl
197	1	フェニルエチル	フェニルメチル	OMe	OMe
198	2	フェニルエチル	フェニルメチル	OMe	OMe
199	3	フェニルエチル	フェニルメチル	OMe	OMe
200	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
201	2	フェニルエチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
202	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
203	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
204	2	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
205	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
206	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
207	2	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
208	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
209	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
210	3	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
211	1	3-メチルフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
212	3	3-メチルフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
213	1	3-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
214	3	3-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
215	1	3,4-ジクロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
216	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
217	1	3-CF ₃ -フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
218	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
219	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
220	3	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
221	1	3-シアノフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
222	3	3-シアノフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl

【0024】

【表9】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
223	1	3-ピリジルメチル	フェニルメチル	Me	Me
224	3	3-ピリジルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
225	1	1-フラニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
226	3	1-フラニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
227	1	2-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
228	3	2-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
229	1	1-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
230	3	1-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
231	3	フェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
232	5	フェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
233	3	フェニルエチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
234	5	フェニルエチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
235	3	3-クロロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
236	5	3-クロロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
237	3	3-メチルフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
238	5	3-メチルフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
239	3	3-メトキシフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
240	5	3-メトキシフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
241	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
242	5	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
243	3	3-CF ₃ フェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
244	5	3-CF ₃ フェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
245	3	3-ニトロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
246	5	3-ニトロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
247	3	3-シアノフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
248	5	3-シアノフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
249	3	3-ピリジルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
250	5	3-ピリジルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
251	3	1-フラニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
252	5	1-フラニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
253	3	1-チオフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
254	5	1-チオフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me

【0025】

【表 10】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
255	3	2-チオフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
256	5	2-チオフェニルメチル	2-ピリジルメチル	Me	Me
257	3	フェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
258	5	フェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
259	3	フェニルエチル	2-フラニルメチル	Me	Me
260	5	フェニルエチル	2-フラニルメチル	Me	Me
261	3	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
262	5	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
263	3	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
264	5	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
265	3	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
266	5	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
267	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
268	5	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
269	3	3-CF ₃ フェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
270	5	3-CF ₃ フェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
271	3	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
272	5	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
273	3	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
274	5	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
275	3	3-ピリジルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
276	5	3-ピリジルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
277	3	1-フラニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
278	5	1-フラニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
279	3	1-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
280	5	1-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
281	3	2-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
282	5	2-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	Me	Me
283	3	フェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
284	3	フェニルエチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
285	3	3-クロロフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
286	3	3-メチルフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me

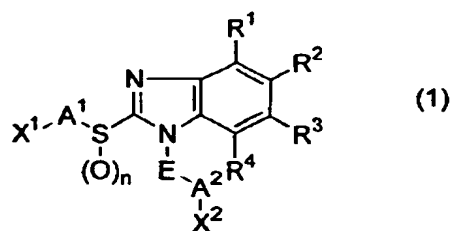
【0026】

【表 11】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
288	3	3-メトキシフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
289	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
290	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
291	3	3-ニトロフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
292	3	3-シアノフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
293	3	3-ピリジルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
294	3	1-フラニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
295	3	1-チオフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me
296	3	2-チオフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	Me	Me

【0027】

【化 5】



R1=R4=H、X1=COOH、X2=H、E=単結合、n=1

【0028】

【表 12】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
297	1	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
298	3	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
299	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
300	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
301	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
302	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
303	1	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
304	3	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
305	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
306	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
307	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
308	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
309	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
310	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
311	1	フェニルメチル	フェニルエチル	H	H
312	3	フェニルメチル	フェニルエチル	H	H
313	1	フェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
314	3	フェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
315	1	フェニルメチル	フェニルエチル	Cl	Cl
316	3	フェニルメチル	フェニルエチル	Cl	Cl
317	1	フェニルメチル	フェニルエチル	OMe	OMe
318	3	フェニルメチル	フェニルエチル	OMe	OMe
319	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-C-C-C-	
320	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-C-C-C-	

【0029】

【表 13】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
321	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-O-	
322	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-O-	
323	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-C-O-	
324	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-C-O-	
325	1	フェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
326	1	フェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
327	1	フェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
328	1	フェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
329	1	フェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
330	1	フェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
331	1	フェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
332	1	フェニルメチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
333	1	フェニルメチル	1-フラニルメチル	Me	Me
334	1	フェニルメチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
335	1	フェニルメチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
336	3	2-ピリジルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
337	3	2-ピリジルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
338	3	2-ピリジルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
339	3	2-ピリジルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
340	3	2-ピリジルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
341	3	2-ピリジルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
342	3	2-ピリジルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
343	3	2-ピリジルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
344	3	2-ピリジルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
345	3	2-ピリジルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
346	3	2-ピリジルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
347	5	2-フラニルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
348	5	2-フラニルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
349	5	2-フラニルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
350	5	2-フラニルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
351	5	2-フラニルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
352	5	2-フラニルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me

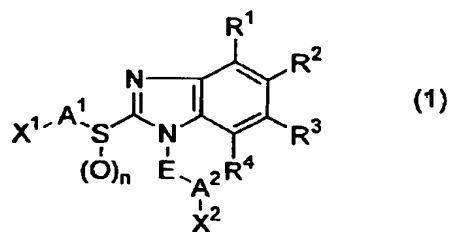
【0030】

【表 14】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
353	5	2-フラニルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
354	5	2-フラニルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
355	5	2-フラニルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
356	5	2-フラニルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
357	5	2-フラニルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
358	3	2-フラニルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
359	3	2-フラニルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
360	3	2-フラニルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
361	3	2-フラニルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
362	3	2-フラニルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
363	3	2-フラニルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
364	3	2-フラニルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
365	3	2-フラニルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
366	3	2-フラニルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
367	3	2-フラニルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
368	3	2-フラニルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
369	3	3-チオフェニルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
370	3	3-チオフェニルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
371	3	3-チオフェニルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
372	3	3-チオフェニルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
373	3	3-チオフェニルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
374	3	3-チオフェニルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
375	3	3-チオフェニルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
376	3	3-チオフェニルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
377	3	3-チオフェニルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
378	3	3-チオフェニルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
379	3	3-チオフェニルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me

【0031】

【化6】



$R^1=R^4=H$, $X^1=H$, $X^2=COOH$, $E=$ 単結合, $n=1$

【0032】

【表 15】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
380	1	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
381	3	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
382	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
383	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
384	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
385	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
386	1	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
387	3	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
388	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
389	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
390	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
391	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
392	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
393	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
394	1	フェニルエチル	フェニルメチル	H	H
395	3	フェニルエチル	フェニルメチル	H	H
396	1	フェニルエチル	フェニルメチル	Me	Me
397	3	フェニルエチル	フェニルメチル	Me	Me
398	1	フェニルエチル	フェニルメチル	Cl	Cl
399	3	フェニルエチル	フェニルメチル	Cl	Cl
400	1	フェニルエチル	フェニルメチル	OMe	OMe
401	3	フェニルエチル	フェニルメチル	OMe	OMe
402	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
403	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-C-C-C-	

【0033】

【表 16】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
404	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
405	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
406	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
407	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
408	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
409	1	3-メチルフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
410	1	3-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
411	1	3,4-ジクロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
412	1	3-CF ₃ -フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
413	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
414	1	3-シアノフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
415	1	3-ピリジルメチル	フェニルメチル	Me	Me
416	1	1-フラニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
417	1	1-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
418	1	2-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
419	3	3-クロロフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
420	3	3-メチルフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
421	3	3-メトキシフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
422	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
423	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
424	3	3-ニトロフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
425	3	3-シアノフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
426	3	3-ピリジルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
427	3	1-フラニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
428	3	1-チオフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
429	3	2-チオフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
430	5	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
431	5	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
432	5	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
433	5	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
434	5	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
435	5	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me

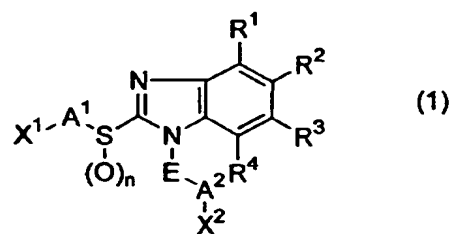
【0034】

【表 17】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
436	5	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
437	5	3-ピリジルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
438	5	1-フラニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
439	5	1-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
440	5	2-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
441	3	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
442	3	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
443	3	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
444	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
445	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
446	3	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
447	3	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
448	3	3-ピリジルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
449	3	1-フラニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
450	3	1-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
451	3	2-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
452	3	3-クロロフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
453	3	3-メチルフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
454	3	3-メトキシフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
455	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
456	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
457	3	3-ニトロフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
458	3	3-シアノフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
459	3	3-ピリジルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
460	3	1-フラニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
461	3	1-チオフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
462	3	2-チオフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me

【0035】

【化7】



$R^1=R^4=H$, $X^1=COOH$, $X^2=H$, E =単結合, $n=2$

【0036】

【表 18】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
463	1	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
464	3	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
465	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
466	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
467	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
468	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
469	1	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
470	3	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
471	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
472	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
473	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
474	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
475	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
476	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
477	1	フェニルメチル	フェニルエチル	H	H
478	3	フェニルメチル	フェニルエチル	H	H
479	1	フェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
480	3	フェニルメチル	フェニルエチル	Me	Me
481	1	フェニルメチル	フェニルエチル	Cl	Cl
482	3	フェニルメチル	フェニルエチル	Cl	Cl
483	1	フェニルメチル	フェニルエチル	OMe	OMe
484	3	フェニルメチル	フェニルエチル	OMe	OMe
485	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-C-C-C-	
486	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-C-C-C-	

【0037】

【表 19】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
487	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-O-	
488	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-O-	
489	1	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-C-O-	
490	3	フェニルメチル	フェニルエチル	-O-C-C-O-	
491	1	フェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
492	1	フェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
493	1	フェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
494	1	フェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
495	1	フェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
496	1	フェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
497	1	フェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
498	1	フェニルメチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
499	1	フェニルメチル	1-フラニルメチル	Me	Me
500	1	フェニルメチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
501	1	フェニルメチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
502	3	2-ピリジルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
503	3	2-ピリジルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
504	3	2-ピリジルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
505	3	2-ピリジルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
506	3	2-ピリジルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
507	3	2-ピリジルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
508	3	2-ピリジルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
509	3	2-ピリジルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
510	3	2-ピリジルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
511	3	2-ピリジルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
512	3	2-ピリジルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
513	5	2-フラニルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
514	5	2-フラニルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
515	5	2-フラニルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
516	5	2-フラニルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
517	5	2-フラニルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	M
518	5	2-フラニルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me

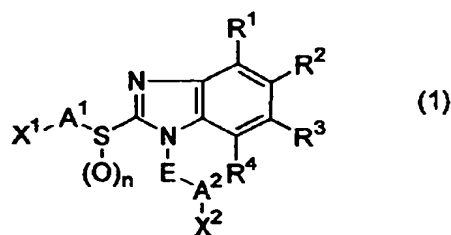
【0038】

【表20】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	R2	R3
519	5	2-フラニルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
520	5	2-フラニルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
521	5	2-フラニルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
522	5	2-フラニルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
523	5	2-フラニルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
524	3	2-フラニルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
525	3	2-フラニルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
526	3	2-フラニルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
527	3	2-フラニルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
528	3	2-フラニルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
529	3	2-フラニルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
530	3	2-フラニルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
531	3	2-フラニルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
532	3	2-フラニルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
533	3	2-フラニルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
534	3	2-フラニルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me
535	3	3-チオフェニルエチル	3-クロロフェニルメチル	Me	Me
536	3	3-チオフェニルエチル	3-メチルフェニルメチル	Me	Me
537	3	3-チオフェニルエチル	3-メトキシフェニルメチル	Me	Me
538	3	3-チオフェニルエチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	Me	Me
539	3	3-チオフェニルエチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	Me	Me
540	3	3-チオフェニルエチル	3-ニトロフェニルメチル	Me	Me
541	3	3-チオフェニルエチル	3-シアノフェニルメチル	Me	Me
542	3	3-チオフェニルエチル	3-ピリジルメチル	Me	Me
543	3	3-チオフェニルエチル	1-フラニルメチル	Me	Me
544	3	3-チオフェニルエチル	1-チオフェニルメチル	Me	Me
545	3	3-チオフェニルエチル	2-チオフェニルメチル	Me	Me

【0039】

【化8】



R1=R4=H、X1=H、X2=COOH、E=単結合、n=2

【0040】

【表 21】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
546	1	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
547	3	フェニルメチル	フェニルメチル	H	H
548	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
549	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
550	1	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
551	3	フェニルメチル	フェニルメチル	Cl	Cl
552	1	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
553	3	フェニルメチル	フェニルメチル	OMe	OMe
554	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
555	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
556	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
557	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
558	1	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
559	3	フェニルメチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
560	1	フェニルエチル	フェニルメチル	H	H
561	3	フェニルエチル	フェニルメチル	H	H
562	1	フェニルエチル	フェニルメチル	Me	Me
563	3	フェニルエチル	フェニルメチル	Me	Me
564	1	フェニルエチル	フェニルメチル	Cl	Cl
565	3	フェニルエチル	フェニルメチル	Cl	Cl
566	1	フェニルエチル	フェニルメチル	OMe	OMe
567	3	フェニルエチル	フェニルメチル	OMe	OMe
568	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-C-C-C-	
569	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-C-C-C-	

【0041】

【表 2 2】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
570	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
571	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-O-	
572	1	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
573	3	フェニルエチル	フェニルメチル	-O-C-C-O-	
574	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
575	1	3-メチルフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
576	1	3-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
577	1	3,4-ジクロロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
578	1	3-CF ₃ -フェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
579	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
580	1	3-シアノフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
581	1	3-ピリジルメチル	フェニルメチル	Me	Me
582	1	1-フラニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
583	1	1-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
584	1	2-チオフェニルメチル	フェニルメチル	Me	Me
585	3	3-クロロフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
586	3	3-メチルフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
587	3	3-メトキシフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
588	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
589	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
590	3	3-ニトロフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
591	3	3-シアノフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
592	3	3-ピリジルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
593	3	1-フラニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
594	3	1-チオフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
595	3	2-チオフェニルメチル	2-ピリジルエチル	Me	Me
596	5	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
597	5	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
598	5	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
599	5	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
600	5	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
601	5	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me

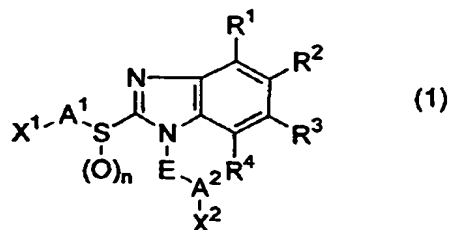
【0042】

【表23】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	R2	R3
602	5	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
603	5	3-ピリジルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
604	5	1-フラニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
605	5	1-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
606	5	2-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
607	3	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
608	3	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
609	3	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
610	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
611	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
612	3	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
613	3	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
614	3	3-ピリジルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
615	3	1-フラニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
616	3	1-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
617	3	2-チオフェニルメチル	2-フラニルエチル	Me	Me
618	3	3-クロロフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
619	3	3-メチルフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
620	3	3-メトキシフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
621	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
622	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
623	3	3-ニトロフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
624	3	3-シアノフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
625	3	3-ピリジルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
626	3	1-フラニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
627	3	1-チオフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me
628	3	2-チオフェニルメチル	3-チオフェニルエチル	Me	Me

【0043】

【化9】



R1=R2=R3=R4=Me、X1=COOH、X2=H、E=単結合

【0044】

【表 24】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	n
629	1	フェニルメチル	フェニルメチル	0
630	1	フェニルメチル	フェニルメチル	1
631	1	フェニルメチル	フェニルメチル	2
632	2	フェニルメチル	フェニルメチル	0
633	2	フェニルメチル	フェニルメチル	1
634	2	フェニルメチル	フェニルメチル	2
635	3	フェニルメチル	フェニルメチル	0
636	3	フェニルメチル	フェニルメチル	1
637	3	フェニルメチル	フェニルメチル	2
638	1	フェニルメチル	フェニルエチル	0
639	1	フェニルメチル	フェニルエチル	1
640	1	フェニルメチル	フェニルエチル	2
641	2	フェニルメチル	フェニルエチル	0
642	2	フェニルメチル	フェニルエチル	1
643	2	フェニルメチル	フェニルエチル	2
644	3	フェニルメチル	フェニルエチル	0
645	3	フェニルメチル	フェニルエチル	1
646	3	フェニルメチル	フェニルエチル	2
647	1	フェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	0
648	1	フェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	1
649	1	フェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	2
650	1	フェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	0
651	1	フェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	1
652	1	フェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	2

【0045】

【表 25】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	n
653	1	フェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	0
654	1	フェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	1
655	1	フェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	2
656	1	フェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	0
657	1	フェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	1
658	1	フェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	2
659	1	フェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	0
660	1	フェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	1
661	1	フェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	2
662	1	フェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	0
663	1	フェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	1
664	1	フェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	2
665	1	フェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	0
666	1	フェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	1
667	1	フェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	2
668	1	フェニルメチル	3-ピリジルメチル	0
669	1	フェニルメチル	3-ピリジルメチル	1
670	1	フェニルメチル	3-ピリジルメチル	2
671	1	フェニルメチル	1-フラニルメチル	0
672	1	フェニルメチル	1-フラニルメチル	1
673	1	フェニルメチル	1-フラニルメチル	2
674	1	フェニルメチル	1-チオフェニルメチル	0
675	1	フェニルメチル	1-チオフェニルメチル	1
676	1	フェニルメチル	1-チオフェニルメチル	2
677	1	フェニルメチル	2-チオフェニルメチル	0
678	1	フェニルメチル	2-チオフェニルメチル	1
679	1	フェニルメチル	2-チオフェニルメチル	2
680	3	2-ピリジルメチル	フェニルメチル	0
681	3	2-ピリジルメチル	フェニルエチル	0
682	3	2-ピリジルメチル	3-クロロフェニルメチル	0
683	3	2-ピリジルメチル	3-メチルフェニルメチル	0
684	3	2-ピリジルメチル	3-メトキシフェニルメチル	0

【0046】

【表 26】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	n
685	3	2-ピリジルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	0
686	3	2-ピリジルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	0
687	3	2-ピリジルメチル	3-ニトロフェニルメチル	0
688	3	2-ピリジルメチル	3-シアノフェニルメチル	0
689	3	2-ピリジルメチル	3-ピリジルメチル	0
690	3	2-ピリジルメチル	1-フラニルメチル	0
691	3	2-ピリジルメチル	1-チオフェニルメチル	0
692	3	2-ピリジルメチル	2-チオフェニルメチル	0
693	3	2-フラニルメチル	フェニルメチル	0
694	3	2-フラニルメチル	フェニルエチル	0
695	3	2-フラニルメチル	3-クロロフェニルメチル	0
696	3	2-フラニルメチル	3-メチルフェニルメチル	0
697	3	2-フラニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	0
698	3	2-フラニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	0
699	3	2-フラニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	0
700	3	2-フラニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	0
701	3	2-フラニルメチル	3-シアノフェニルメチル	0
702	3	2-フラニルメチル	3-ピリジルメチル	0
703	3	2-フラニルメチル	1-フラニルメチル	0
704	3	2-フラニルメチル	1-チオフェニルメチル	0
705	3	2-フラニルメチル	2-チオフェニルメチル	0
706	5	2-フラニルメチル	フェニルメチル	0
707	5	2-フラニルメチル	フェニルエチル	0
708	5	2-フラニルメチル	3-クロロフェニルメチル	0
709	5	2-フラニルメチル	3-メチルフェニルメチル	0
710	5	2-フラニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	0
711	5	2-フラニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	0
712	5	2-フラニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	0
713	5	2-フラニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	0
714	5	2-フラニルメチル	3-シアノフェニルメチル	0
715	5	2-フラニルメチル	3-ピリジルメチル	0
716	5	2-フラニルメチル	1-フラニルメチル	0

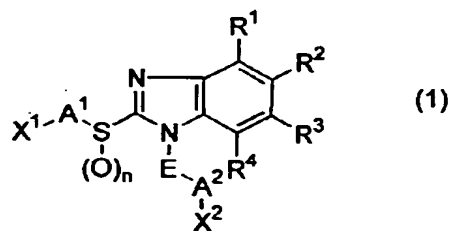
【0047】

【表 27】

化合物 No.	X1 置換位置	A1	A2	n
717	5	2-フラニルメチル	1-チオフェニルメチル	0
718	5	2-フラニルメチル	2-チオフェニルメチル	0
719	3	3-チオフェニルメチル	フェニルメチル	0
720	3	3-チオフェニルメチル	フェニルエチル	0
721	3	3-チオフェニルメチル	3-クロロフェニルメチル	0
722	3	3-チオフェニルメチル	3-メチルフェニルメチル	0
723	3	3-チオフェニルメチル	3-メトキシフェニルメチル	0
724	3	3-チオフェニルメチル	3,4-ジクロロフェニルメチル	0
725	3	3-チオフェニルメチル	3-CF ₃ -フェニルメチル	0
726	3	3-チオフェニルメチル	3-ニトロフェニルメチル	0
727	3	3-チオフェニルメチル	3-シアノフェニルメチル	0
728	3	3-チオフェニルメチル	3-ピリジルメチル	0
729	3	3-チオフェニルメチル	1-フラニルメチル	0
730	3	3-チオフェニルメチル	1-チオフェニルメチル	0
731	3	3-チオフェニルメチル	2-チオフェニルメチル	0

【0048】

【化 10】



R1=R2=R3=R4=Me、X1=H、X2=COOH、E=単結合

【0049】

【表 28】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	n
732	1	フェニルメチル	フェニルメチル	0
733	1	フェニルメチル	フェニルメチル	1
734	1	フェニルメチル	フェニルメチル	2
735	2	フェニルメチル	フェニルメチル	0
736	2	フェニルメチル	フェニルメチル	1
737	2	フェニルメチル	フェニルメチル	2
738	3	フェニルメチル	フェニルメチル	0
739	3	フェニルメチル	フェニルメチル	1
740	3	フェニルメチル	フェニルメチル	2
741	1	フェニルエチル	フェニルメチル	0
742	1	フェニルエチル	フェニルメチル	1
743	1	フェニルエチル	フェニルメチル	2
744	2	フェニルエチル	フェニルメチル	0
745	2	フェニルエチル	フェニルメチル	1
746	2	フェニルエチル	フェニルメチル	2
747	3	フェニルエチル	フェニルメチル	0
748	3	フェニルエチル	フェニルメチル	1
749	3	フェニルエチル	フェニルメチル	2
750	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	0
751	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	1
752	1	3-クロロフェニルメチル	フェニルメチル	2
753	1	3-メチルフェニルメチル	フェニルメチル	0
754	1	3-メチルフェニルメチル	フェニルメチル	1
755	1	3-メチルフェニルメチル	フェニルメチル	2

【0050】

【表 29】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	n
756	1	3-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	0
757	1	3-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	1
758	1	3-メトキシフェニルメチル	フェニルメチル	2
759	1	3,4-ジクロロフェニルメチル	フェニルメチル	0
760	1	3,4-ジクロロフェニルメチル	フェニルメチル	1
761	1	3,4-ジクロロフェニルメチル	フェニルメチル	2
762	1	3-CF ₃ -フェニルメチル	フェニルメチル	0
763	1	3-CF ₃ -フェニルメチル	フェニルメチル	1
764	1	3-CF ₃ -フェニルメチル	フェニルメチル	2
765	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	0
766	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	1
767	1	3-ニトロフェニルメチル	フェニルメチル	2
768	1	3-シアノフェニルメチル	フェニルメチル	0
769	1	3-シアノフェニルメチル	フェニルメチル	1
770	1	3-シアノフェニルメチル	フェニルメチル	2
771	1	3-ピリジルメチル	フェニルメチル	0
772	1	3-ピリジルメチル	フェニルメチル	1
773	1	3-ピリジルメチル	フェニルメチル	2
774	1	1-フラニルメチル	フェニルメチル	0
775	1	1-フラニルメチル	フェニルメチル	1
776	1	1-フラニルメチル	フェニルメチル	2
777	1	1-チオフェニルメチル	フェニルメチル	0
778	1	1-チオフェニルメチル	フェニルメチル	1
779	1	1-チオフェニルメチル	フェニルメチル	2
780	1	2-チオフェニルメチル	フェニルメチル	0
781	1	2-チオフェニルメチル	フェニルメチル	1
782	1	2-チオフェニルメチル	フェニルメチル	2
783	3	フェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
784	3	フェニルエチル	2-ピリジルメチル	0
785	3	3-クロロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
786	3	3-メチルフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
787	3	3-メトキシフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0

【0051】

【表30】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	n
788	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
789	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
790	3	3-ニトロフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
791	3	3-シアノフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
792	3	3-ピリジルメチル	2-ピリジルメチル	0
793	3	1-フラニルメチル	2-ピリジルメチル	0
794	3	1-チオフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
795	3	2-チオフェニルメチル	2-ピリジルメチル	0
796	3	フェニルメチル	2-フラニルメチル	0
797	3	フェニルエチル	2-フラニルメチル	0
798	3	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
799	3	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
800	3	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
801	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
802	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-フラニルメチル	0
803	3	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
804	3	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
805	3	3-ピリジルメチル	2-フラニルメチル	0
806	3	1-フラニルメチル	2-フラニルメチル	0
807	3	1-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
808	3	2-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
809	5	フェニルメチル	2-フラニルメチル	0
810	5	フェニルエチル	2-フラニルメチル	0
811	5	3-クロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
812	5	3-メチルフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
813	5	3-メトキシフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
814	5	3,4-ジクロロフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
815	5	3-CF ₃ -フェニルメチル	2-フラニルメチル	0
816	5	3-ニトロフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
817	5	3-シアノフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
818	5	3-ピリジルメチル	2-フラニルメチル	0
819	5	1-フラニルメチル	2-フラニルメチル	0

【0052】

【表31】

化合物 No.	X2 置換位置	A1	A2	n
820	5	1-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
821	5	2-チオフェニルメチル	2-フラニルメチル	0
822	3	フェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
823	3	フェニルエチル	3-チオフェニルメチル	0
824	3	3-クロロフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
825	3	3-メチルフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
826	3	3-メトキシフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
827	3	3,4-ジクロロフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
828	3	3-CF ₃ -フェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
829	3	3-ニトロフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
830	3	3-シアノフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
831	3	3-ピリジルメチル	3-チオフェニルメチル	0
832	3	1-フラニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
833	3	1-チオフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0
834	3	2-チオフェニルメチル	3-チオフェニルメチル	0

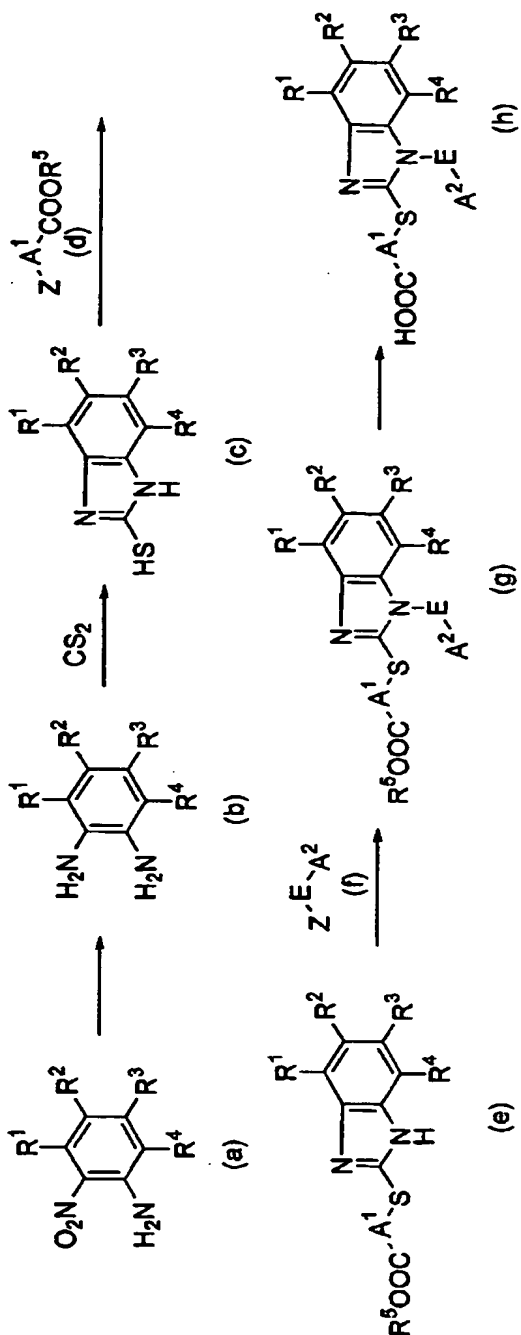
【0053】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体 (1) において X¹ が COOH、n が 0 の場合、以下に示す合成法 (A) により製造することができる。

合成法 (A)

【0054】

【化11】



【0055】

[式中、 R^5 はカルボキシ保護基、Zはハロゲンを示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 、 A^2 およびEは前記に同じ。] 上記は式(1)において X^1 が COOH の場合の合成法であるが、 X^2 が COOH の場合も同様に可能である。

【0056】

すなわち、2-ニトロアニリン誘導体 (a) のニトロ基を還元しオルトフェニレンジアミン (b) を得る。これにCS₂を反応させ、化合物 (c) とした後、これにハライドエステル誘導体 (d) を反応させ (e) を得、さらにこれにハライド誘導体 (f) を反応させ (g) を得、これを加水分解することにより本発明のベンズイミダゾール誘導体 (h) が得られる。

【0057】

ニトロ基の還元は通常の接触還元反応の条件に従い、例えばPd-C等の触媒存在下、室温～100℃の温度で水素ガスと反応させることにより行われる。オルトフェニレンジアミン誘導体 (b) とCS₂の反応は例えばザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.) 1954年19巻631-637頁(Pyridine solution)記載の方法により行うことができる。

【0058】

チオベンズイミダゾール類 (c) とハライドエステル (d) との反応は、通常のS-アルキル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et₃N、NaOH、K₂CO₃等の塩基の存在下に0℃～200℃の温度で攪拌することにより行われる。

【0059】

チオベンズイミダゾール類 (e) とハライド誘導体 (f) との反応は、通常のN-アルキル化もしくはN-アシル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et₃N、NaOH、K₂CO₃等の塩基の存在下に0℃～200℃の温度で攪拌することにより行われる。

【0060】

カルボキシ保護基R⁶としては、メチル基、エチル基、t-ブチル基等の低級アルキル基が好ましく、当該保護基の脱離反応としては水酸化リチウム等のアルカリまたは塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸を用いて加水分解する方法が好ましい。

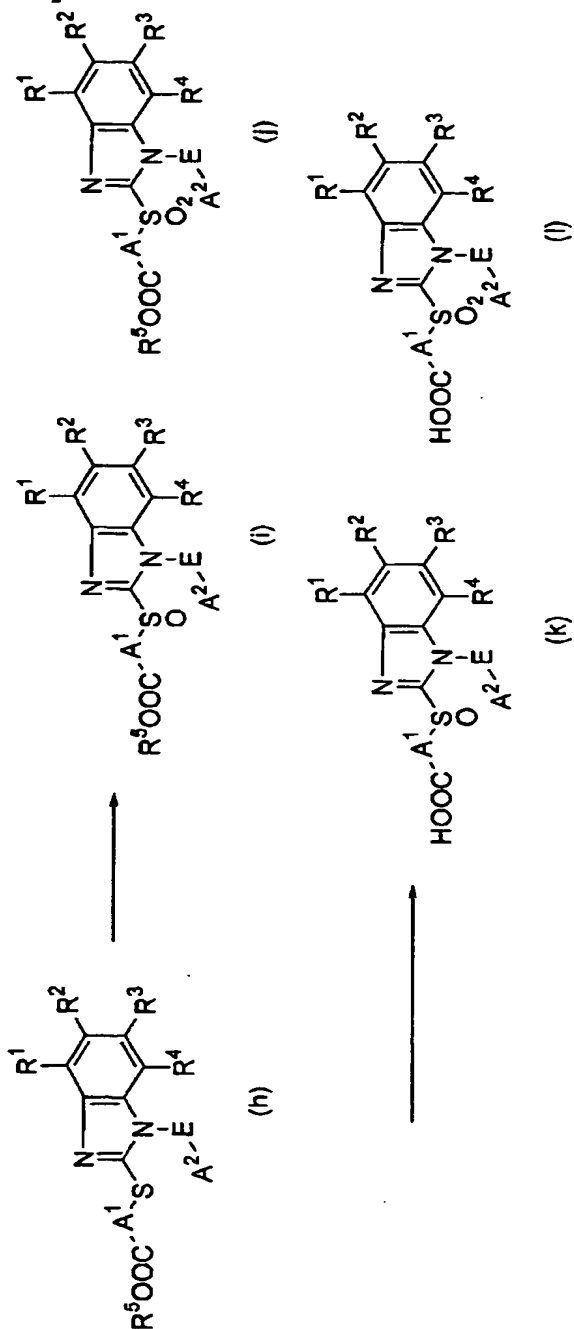
【0061】

式(1)においてnが1および2の場合は以下に示す合成法(B)により製造することができる。

合成法 (B)

【0062】

【化12】



【0063】

[式中、 R^5 はカルボキシ保護基を示し、 $R^1, R^2, R^3, R^4, A^1, A^2$ および E は前記に同じ。] 上記は式(1)において X^1 が $COOH$ の場合の合成法であるが、 X^2 が $COOH$ の場合も同様に可能である。

【0064】

すなわち、チオベンズイミダゾール誘導体 (h) を過酸化化合物と適当な溶媒中で反応させることによりスルホキシド誘導体 (i) 及びスルホン誘導体 (j) が得られる。これを加水分解することにより、本発明のチオベンズイミダゾール誘導体 (k) (l) が得られる。用いられる過酸化化合物としては例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等が挙げられ、用いられる溶媒としては例えばクロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。化合物 (h) と過酸化化合物との使用割合としては、特に限定が無く広い範囲で適宜選択すればよいが、一般的に1.2倍モル～5倍モル量程度用いるのがよい。各反応は通常0～50℃程度、好ましくは0℃～室温にて行われ、一般的に4～20時間程度で終了する。

【0065】

カルボキシ保護基 R^6 としては、メチル基、エチル基、t-ブチル基等の低級アルキル基が好ましく、当該保護基の脱離反応としては水酸化リチウム等のアルカリまたは塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸を用いて加水分解する方法が好ましい。

【0066】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体は必要に応じて医学上許容される塩に変換することができる。かかる塩としては、非毒性のカチオン塩が挙げられ、具体的には、 Na^+ 、 K^+ 等のアルカリ金属イオン； Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等のアルカリ土類金属イオン； Al^{3+} 、 Zn^{2+} 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン (Lysine)、コリン、エタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、リシン (Lysine)、コリン、N, N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンが好ましい。

【0067】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体は、ヒトキマーゼ活性を阻害する効果があり、ヒトキマーゼ活性阻害剤として臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが可能である。

【0068】

また、本発明のチオベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物とし、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内への投与が挙げられる。

【0069】

該医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば、経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤等の剤型が挙げられる。

【0070】

ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

【0071】

非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、安息香酸誘導体を、例えば生理食塩水など水溶性液剤の溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。

【0072】

経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤型として用いることができる。軟膏剤は、安息香酸誘導体を油脂類、ワセリン等と混合して用いて、クリーム剤は安息香酸誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。

【0073】

直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセルなどを用いて坐剤とすることが

できる。

【0074】

経鼻投与の場合には、液状または粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、更に、界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、例えば、水易溶性のポリアクリル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えば、セルロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル重合体類等の水難溶性ものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

【0075】

点眼内投与の場合は、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることができる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた場合、界面活性剤、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができ、また、非イオン性界面活性剤等の可溶化剤を加えて可溶化点眼液として用いることもできる。非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性懸濁点眼液として用いることができる。

【0076】

点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができる。

【0077】

また、鼻、口等から吸入する場合においては、安息香酸誘導体と一般的に用いられる製薬賦形剤との溶液または懸濁液として、例えば、吸入用エアゾルスプレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状とした安息香酸誘導体を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。

【0078】

これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容される担体を添加することができる。

【0079】

また、これら種々の製剤には、必要に応じて、殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

【0080】

本発明のチオベンズイミダゾール誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1～500mg/日/人程度であり、好ましくは10～300mg/日/人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では、0.1～100mg/日/人程度であり、好ましくは0.3～30mg/日/人である。

【0081】

また、本発明のチオベンズイミダゾール誘導体を予防剤として用いる場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

【0082】

【実施例】

以下に実施例を示し本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0083】

〔実施例1〕

2-[[1-(2-フェニルエチル)-5,6,7-トリヒドロシクロペンタ[2,1-f]ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル]安息香酸の製造 (化合物No.34)

6-ニトロインダン-5-イルアミン500 mg(2.8 mmol)のエタノール(5 ml)溶液に、10% Pd-C 10.0 mgを添加した。得られた溶液を水素雰囲気下にて50℃で22時間攪拌した後、セライト濾過しPd-Cを取り除いた。得られた溶液を濃縮しインダン

-5,6-ジアミンを283 mg得た。(収率 68%)

得られたインダン-5,6-ジアミン280 mg(1.89 mmol)のピリジン溶液(15 ml)に二硫化炭素2.3 ml(37.8 mmol)を添加した。得られた溶液を加熱還流下14時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、減圧下80℃にて6時間乾燥させ5,6,7-トリヒドロシクロペンタ [2,1-f] ベンズイミダゾール-2-チオールを317 mg得た。(収率 88%)

得られたベンズイミダゾールチオール誘導体100 mg(0.53 mmol)のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液にトリエチルアミン146 μ l(1.05 mmol)及び2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル240 mg(1.05 mmol)を添加した。得られた溶液を80℃で12時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5:1) で精製し、2-(5,6,7-トリヒドロシクロペンタ [2,1-f] ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル)安息香酸メチルエステルを112 mg得た。(収率 63%)

得られたベンズイミダゾールチオメチル誘導体123 mg(0.36 mmol)のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に炭酸カリウム 75 mg(0.55 mmol)及び臭化フェネチル74 μ l(0.55 mmol)を添加した。得られた溶液を80℃で17時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 4:1) で精製し、2-[[1-(2-フェニルエチル)-5,6,7-トリヒドロシクロペンタ [2,1-f] ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル]安息香酸メチルエステルを81 mg得た。(収率 50%)

得られたエステル体80 mg(0.18 mmol)のメタノール(5 ml)溶液に4規定水酸化リチウム水溶液(1 ml)を添加した。得られた溶液を室温下18時間攪拌した後、6規定塩酸水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、標題化合物を60 mg得た。(収率 78%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.10 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.89-3.03 (6H, m), 4.22 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.

6.5 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.02-7.75 (10H, m).

【0084】

〔実施例 2〕

2- {[1-(2-フェニルエチル)- 6H,7H-1,4-ジオキソ [5,6-f] ベンズイミダゾール-2-イルチオ] メチル} 安息香酸の製造 (化合物No.40)

6H,7H-1,4-ジオキソ [5,6-f] ベンズイミダゾール-2-チオール(MAYBRIDGE BTB10 427) 50 mg (0.24 mmol) のジメチルホルムアミド(2 ml) 溶液にトリエチルアミン 50 μ l (0.36 mmol) 及び 2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル 83 mg (0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を 80℃ で 14 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3:1) で精製し、2- (6H,7H-1,4-ジオキソ [5,6-f] ベンズイミダゾール-2-イルチオメチル) 安息香酸メチルエステルを 41 mg 得た。(収率 48%)

得られたベンズイミダゾールチオメチル誘導体 40 mg (0.11 mmol) のジメチルホルムアミド(2 ml) 溶液に水素化ナトリウム 5.4 mg (0.22 mmol) 及び臭化フェネチル 23 μ l (0.17 mmol) を添加した。得られた溶液を 80℃ で 18 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3:1) で精製し、2- {[1-(2-フェニルエチル)- 6H,7H-1,4-ジオキソ [5,6-f] ベンズイミダゾール-2-イルチオ] メチル} 安息香酸メチルエステルを 24 mg 得た。(収率 47%)

得られたエステル体 24 mg (0.052 mmol) のメタノール(3 ml) 溶液に 4 規定水酸化リチウム水溶液(1 ml) を添加した。得られた溶液を室温下 14 時間攪拌した後、6 規定塩酸水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、標題化合物を 22 mg 得た。(収率 94%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

δ : 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.22 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.60-7.68 (10H, m).

【0085】

[実施例3]

2-{[4,5,6,7-テトラメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸の製造 (化合物No.638)

実施例2と同様にして、4,5,6,7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-チオール(MAYBRIDGE CD04425)50 mg(0.24 mmol)から、2-[(4,5,6,7-テトラメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル]安息香酸メチルエステル76 mg(収率 88%)を得、これから2-{[4,5,6,7-テトラメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸メチルエステル21 mg(収率 22%)を得た。

これを実施例2と同様に加水分解して、標題化合物20 mg を得た。(収率 99%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.54 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.2 Hz), 4.47 (2H, t, J=8.2 Hz), 4.77 (2H, s), 7.15-7.76 (10H, m).

【0086】

[実施例4]

2-{[1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸の製造 (化合物No.22)

実施例2と同様にして、ベンズイミダゾール-2-チオール90 mg(0.6 mmol)から、2-[(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル]安息香酸メチルエステル140 mg(収率 78%)を得、これから2-{[1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸メチルエステル74 mg(収率 40%)を得た。

これを実施例2と同様に加水分解して、標題化合物70 mg を得た。(収率 98%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 1.65-1.76 (2 H, m), 1.85-1.95 (2 H, m), 2.30-2.36 (2 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.40 (3 H, s), 4.28 (2 H, t, J = 6.9 Hz), 7.13-7.92 (9 H, m).

【0087】

[実施例5]

2-[5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸の製造 (化合物No.27)

5,6-ジメチルオルトフェニレンジアミン4.5 g(33 mmol)のピリジン溶液(40 ml)に二硫化炭素40 ml(0.66 mol)を添加した。得られた溶液を加熱還流下18時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、減圧下80℃にて6時間乾燥させ5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオールを4.1 g得た。(収率 70%)

得られたベンズイミダゾールチオール誘導体89 mg(0.50 mmol)のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液にトリエチルアミン84 μ l(0.6 mmol)及び2-ブロモメチル安息香酸メチルエステル137 mg(0.6 mmol)を添加した。得られた溶液を80℃で1.5時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3:1) で精製し、2-[(5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル]安息香酸メチルエステルを146 mg得た。(収率 90%)

得られたベンズイミダゾールチオメチル誘導体230 mg(0.7 mmol)のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に水素化ナトリウム 34 mg(1.4 mmol)及び臭化フェネチル 96 μ l(0.7 mmol)を添加した。得られた溶液を80℃で17時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3:1) で精製し、2-[5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸メチルエステルを127 mg得た。(収率 42%)

得られたエステル体35 mg(0.08 mmol)のメタノール(5 ml)溶液に4規定水酸化リチウム水溶液(1 ml)を添加した。得られた溶液を室温下20時間攪拌した後、6規定塩酸水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去し、標題化合物を30 mg得た。(収率 90%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.28 (6H, s), 3.01 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.18 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.54 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.03-7.69 (10H, m).

【0088】

[実施例6]

4-{[5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸の製造 (化合物No.25)

実施例5と同様にして、5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオール100 mg(0.56 mmol)と4-ブロモメチル安息香酸メチルエステル141 mg(0.62 mmol)より 4-{[5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸メチルエステル181 mg(収率 99%)を得、この化合物90 mg(0.28 mmol)より4-{[5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸メチルエステルを50 mg得た。(収率 41%)

これを実施例5と同様に加水分解して標題化合物を47 mg得た。(収率 98%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.49 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.05-7.40 (6H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.25 (1H, s).

【0089】

[実施例7]

4-{[5,6-ジメチル-1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸の製造 (化合物No.4)

実施例5と同様にして、2-[(5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ)メチル]安息香酸メチルエステル87 mg(0.27 mmol)とベンジルブロミド50 mg(0.29 mmol)より 4-{[5,6-ジメチル-1-ベンジルベンズイミダゾール-2-イルチオ]メチル}安息香酸メチルエステルを71 mg得た。(収率 64%)

これを実施例5と同様に加水分解して標題化合物を61 mg得た。(収率 89%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.29-7.43 (6H, m), 7.54 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

【0090】

[実施例 8]

2-[[[(5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニル]メチル]安息香酸、2-[[[(5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]メチル]安息香酸の製造 (化合物No.313), (化合物No.479)

実施例 5 で得られた 2-[[[(5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)チオ]メチル]安息香酸メチルエステル 93 mg (0.22 mmol) のジクロロメタン溶液に氷零下にて 50~60% m-クロロ過安息香酸 81.4 mg (0.26 mmol) を添加した。得られた溶液を室温にて 4 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎクロロホルムで抽出した。クロロホルム相を水洗後、濃縮し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2:1) で精製し 2-[[[(5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)スルフィニル]メチル]安息香酸メチルエステルを 18 mg (収率 19%)、2-[[[(5,6-ジメチル-1-(2-フェニルエチル)ベンズイミダゾール-2-イル)スルホニル]メチル]安息香酸を 59 mg (収率 59%) 得た。

これを実施例 1 と同様に加水分解して、標題化合物 (化合物No.313) 17 mg (収率 99%)、(化合物No.479) 55 mg (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (化合物No.313)

d: 2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.86-2.91 (2H, m), 4.38-4.40 (2H, m), 4.92 (1H, d, J=11 Hz), 5.24 (1H, d, J=11 Hz), 6.96-8.02 (11H, m).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (化合物No.479)

d: 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.9 Hz), 4.37 (2H, t, J=7.9 Hz), 5.58 (2H, s), 7.03-7.91 (10H, m).

【0091】

[実施例 9]

3-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

3-メチルチオフエン-2-カルボン酸 (3 mmol, 426 mg) をあらかじめ乾燥してあるジエチルエーテル (25ml) に溶解し、2 M のトリメチルシリルジアソメタン-

ヘキサン溶液 (1.5ml) を滴下した。そしてメタノール (5ml) を加えて一晩攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。NMRから目的物を確認した。(収率39%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.55(3H, s), 3.86(3H, s), 6.91(1H, d, J=5.0 Hz), 7.38(1H, d, J=5.0 Hz).

【0092】

[実施例 10]

3-(プロモメチル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

3-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチル (1.17 mmol, 182mg)、N-ブromoコハク酸イミド (219mg, 1.05eq)、AIBN(9.6mg, 0.05eq)を四塩化炭素 (5ml) に加えて、3時間加熱還流を行った。室温まで放冷した後、ろ別した。ろ液の溶媒を留去し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。NMRから目的物を確認した。(収率52%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 3.91(3H, s), 4.92(2H, s), 7.19(1H, d, J = 5.1 Hz), 7.47(1H, d, J = 5.1 Hz)

【0093】

[実施例 11]

3-(1-((2-アミノ-4,5-ジメチルフェニル)(2-フェニルエチル)アミノ)ビニルチオ)メチルチオフエン-2-カルボン酸の製造 (化合物No.135)

実施例 2 と同様にして、5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオール73 mg(0.41 mmol)と3-(プロモメチル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル(0.61 mmol)から3-(1-((2-アミノ-4,5-ジメチルフェニル)アミノ)ビニルチオ)メチルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル(収率 92%)を得、この化合物125 mg(0.38 mmol)から3-(1-((2-アミノ-4,5-ジメチルフェニル)(2-フェニルエチル)アミノ)ビニルチオ)メチルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル(収率 16%)を得た。

これを実施例 2 と同様に加水分解して、標題化合物を得た。(収率 定量的)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.32(3H, s), 2.33(3H, s), 3.04(2H, t, J = 7.3 Hz), 4.20(2H, t, J = 7.

3 Hz), 4.59(2H, s), 6.89(1H, s), 6.99(1H, d, J = 5.3 Hz), 7.05(2H, m), 7.25(3H, m), 7.35(1H, d, J = 5.3 Hz), 7.52(1H, s)

【0094】

[実施例 12]

2-(プロモメチル)ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル

実施例 11 と同様にして 2-メチルピリジン-3-カルボン酸エチルエステルから
標題化合物を得た。(収率 42%)

¹H-NMR(CDCl₃)

d: 1.45(3H, t, 7.1 Hz), 4.45(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.06(2H, s), 7.37(1H, d, J = 4.9, 7.8 Hz), 8.32(1H, dd, J = 1.7, 7.8 Hz), 8.71(1H, dd, J = 1.7, 4.9 Hz)

【0095】

[実施例 13]

2-(1-((2-アミノ-4,5-ジメチルフェニル)(2-フェニルエチル)アミノ)ビニルチオ)メチルピリジン-3-カルボン酸の製造 (化合物No.95)

実施例 2 と同様にして、5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオールと 3-(プロモメチル)チオフエン-2-カルボン酸メチルエステルから 2-(1-((2-アミノ-4,5-ジメチルフェニル)アミノ)ビニルチオ)メチルピリジン-3-カルボン酸エチルエステル(収率 96%)を得、これから 2-(1-((2-アミノ-4,5-ジメチルフェニル)(2-フェニルエチル)アミノ)ビニルチオ)メチルピリジン-3-カルボン酸エチルエステル(収率 36%)を得た。

これを実施例 2 と同様に加水分解して、標題化合物を得た。(収率 88%)

¹H-NMR(CDCl₃)

d: 2.31(6H, s), 3.09(2H, t, J = 6.9 Hz), 4.36(2H, t, J = 6.9 Hz), 4.96(2H, s), 6.91(1H, s), 7.05(2H, m), 7.29(4H, m), 7.55(1H, s), 8.20(1H, dd, J = 1.7, 7.9 Hz), 8.59(1H, dd, J = 1.7, 4.8 Hz)

【0096】

[実施例 14]

4-((5,6-ジメチル-2-(2-フェニルエチルチオ)ベンズイミダゾリル)メチル)安息

香酸の製造 (化合物No.193)

実施例 2 と同様にして、5,6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオールと臭化フェネチルから5,6-ジメチル-2-(2-フェニルエチルチオ)ベンズイミダゾール(収率 77%)を得、これと4-ブロモメチル安息香酸メチルエステルから4-((5,6-ジメチル-2-(2-フェニルエチルチオ)ベンズイミダゾリル)メチル)安息香酸メチルエステル(収率 28%)を得た。

これを実施例 2 と同様に加水分解して、標題化合物を得た。(収率 96%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

d: 2.31(3H, s), 2.35(3H, s), 3.08(2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.75(2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 5.31(2H, s), 6.93(1H, s), 7.13-7.28(7H, m), 7.61(1H, s), 8.04(2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$)

【0097】

[実施例 15]

組換えヒトマストセルキマーゼの調製

組換えプロ型ヒトマストセルキマーゼは、浦田らの報告(ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー第266巻、17173頁(1991年))に従って調製した。すなわちヒトマストセルキマーゼをコードするcDNAを含有する組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞(Tn5)の培養液上清から、ヘパリンセファロース(ファルマシア)により精製した。さらに村上らの報告(ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー第270巻、2218頁(1995年))に従い活性化した後、ヘパリンセファロースで精製し、活性型ヒトマストセルキマーゼを得た。

【0098】

[実施例 16]

組換えヒトマストセルキマーゼの酵素活性阻害測定

実施例 15 で得られた1~5 ngの活性型ヒトマストセルキマーゼを含む50 μL のバッファーA (0.5~3.0 M NaCl、50 mM トリス塩酸 pH 8.0) に本発明の化合物を含むDMSO溶液 2 μL を加えた後、基質として0.5 mM スクシニルーアラニルーヒスチジループロリルーフェニルアラニルパラニトロアニリド(バッケム社)を含む50 μL のバッファーA を加え室温にて5分間反応させた。405 nmの吸光度の

経時変化を測定し、阻害活性を調べた。

その結果、化合物No.4,27,28,34,95,135,191,192,193に $IC_{50} = 1 \sim 10 \mu M$ 、化合物No.22,25,37,40,109,122,313,479,638に $IC_{50} = 10 \sim 100 \mu M$ の阻害活性を認めた。

以上のように本発明のベンズイミダゾール誘導体は強いキマーゼ阻害活性を示す。従って、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および/または治療に用いられるヒトキマーゼ活性阻害物質として、臨床応用することが可能な化合物であることが明らかとなった。

【0099】

【実施例17】

錠剤の製造

1錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

化合物（実施例5）	50mg
乳糖	230mg
ジャがいもデンプン	80mg
ポリビニルピロリドン	11mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

本発明化合物（実施例5の化合物）、乳糖およびジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液で均等に湿潤させ、20nmメッシュのふるいを通し、45℃で乾燥させ、かつ再び15nmメッシュを通した。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

【0100】

【発明の効果】

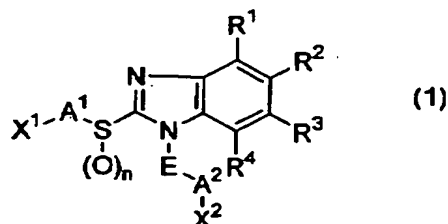
本発明のチオベンズイミダゾール誘導体およびその医学上許容される塩は、強いヒトキマーゼ阻害活性を示す。従って、ヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および/または治療に用いられるヒトキマーゼ活性阻害剤として、十分臨床応用することが可能な化合物であることが明らかとなった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤となり得る新規化合物を提供することである。

【解決手段】 下記式(1)



[式(1)中、 R^1 及び R^4 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子または炭素数1～4のアルキル基を表し； R^2 及び R^3 は同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基であるか、または R^2 及び R^3 は一緒になって $-O-C-O-$ 、 $-O-C-C-O-$ 、 $-C-C-C-$ を形成し（この場合その炭素上においては1つあるいは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されてよい）； A^1 及び A^2 は同時にまたはそれぞれ独立に置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基、置換もしくは無置換の炭素数6～11のアリーレン基やアラルキレン基、置換もしくは無置換の酸素、窒素、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1つあるいは複数個環上に含んでもよい炭素数4～10のヘテロアリーレン基やヘテロアラルキレン基を表し（またここにおける置換基としては、環またはアルキレン基の任意の場所で1つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよいハロゲン原子、OH、 NO_2 、CN、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状または分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（この場合置換基としてお互い隣接する部位でアセタール結合で介してもよい）、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基が挙げられる）； X^1 及び X^2 はそれぞれ

れ A^1 及び A^2 の任意の場所に置換されてよく、同時にまたはそれぞれ独立に水素原子、 $COOH$ 、 SO_3H 、テトラゾール基を表し（ただし、 $A1$ 及び $A2$ が同時に水素原子であることはない）； E は単結合、 SO_2 、 CO 、 COO を表し； n は $0 \sim 2$ の整数を表す]で表されるチオベンズイミダゾール誘導体およびその医学上許容される塩。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100077263

【住所又は居所】 東京都千代田区内幸町2-1-1 飯野ビル 帝人
株式会社内

【氏名又は名称】 前田 純博

特平10-200250

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
氏 名	帝人株式会社